

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-051105

(43)Date of publication of application : 22.03.1985

(51)Int.Cl.

A61K 9/10
A61K 31/557

(21)Application number : 58-159736

(71)Applicant : GREEN CROSS CORP:THE

(22)Date of filing : 30.08.1983

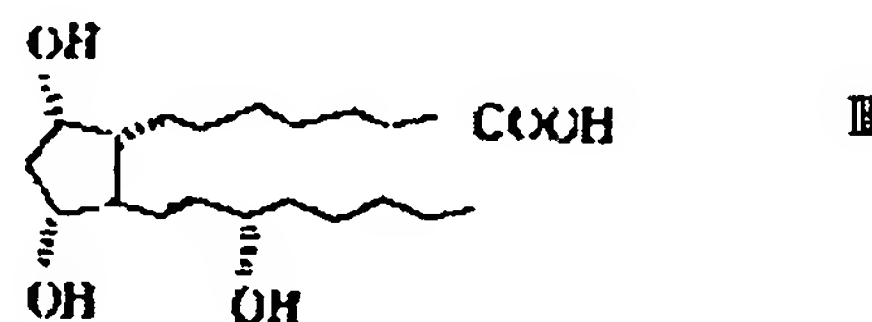
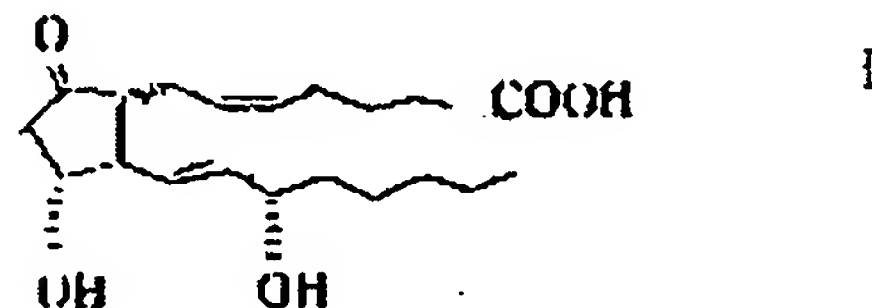
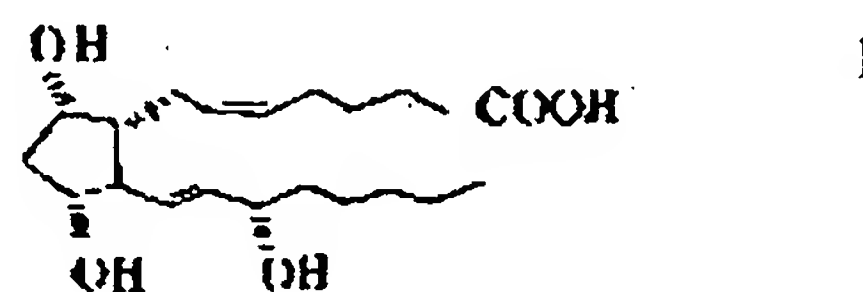
(72)Inventor : MIZUSHIMA YUTAKA
YOKOYAMA KAZUMASA
OKAMOTO HIROYUKI
SUYAMA TADAKAZU

(54) FATTY EMULSION OF PROSTAGLANDIN

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled emulsion suitable especially for intravenous administration, having stability as a drug, obtained by adding at least one prostaglandin selected from PGF₂α, RGE₂, and PGF₁α to a fatty emulsion consistin of an oil component such as soybean oil, phospholipid, water, etc.

CONSTITUTION: At least one prostaglandin selected from prostaglandin F₂α shown by the formula I, prostaglandin E₂ shown by the formula II, and prostaglandin F₁α shown by the formula III is added to 5W50w/v% oil component (e.g., soybean oil, etc.), 5W30pts.wt. phospholipid (e.g., phosphatidylserine, etc.) based on 100pts.wt. oil component, and, if necessary, an emulsifying auxiliary, stabilizer, high polymer substance, etc., to give a fatty emulsion. This prostaglandin has biological action such as contracting action on smooth muscle, hypotensive action, hypertensive action, inhibitory action on fat decomposition, suppressing action on secretion of gastric juice, action on central nervous system, reducing action on adhesion of blood platlet, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision]

BEST AVAILABLE COPY

of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-51105

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)3月22日

A 61 K 9/10
31/557

6742-4C
6664-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 プロスタグランジン脂肪乳剤

⑯ 特 願 昭58-159736

⑰ 出 願 昭58(1983)8月30日

⑱ 発 明 者	水 島 裕	川崎市高津区菅生2095 聖マリアンナ医科大学内
⑱ 発 明 者	横 山 和 正	豊中市寺内2-7番2-201
⑱ 発 明 者	岡 本 浩 之	明石市朝霧町2丁目9番18号
⑱ 発 明 者	須 山 忠 和	京都府綴喜郡田辺町松井ヶ丘4丁目3番7号
⑲ 出 願 人	株式会社 ミドリ十字	大阪市東区今橋1丁目15番地の1
⑳ 代 理 人	弁理士 高 島 一	

明 細 書

1. 発明の名称

プロスタグランジン脂肪乳剤

2. 特許請求の範囲

(I) プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 、プロスタグランジン E_2 およびプロスタグランジン $F_{1\alpha}$ から選ばれた少なくとも1種のプロスタグランジンを含む脂肪乳剤。

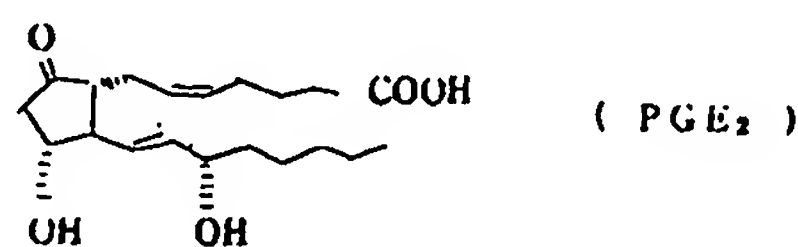
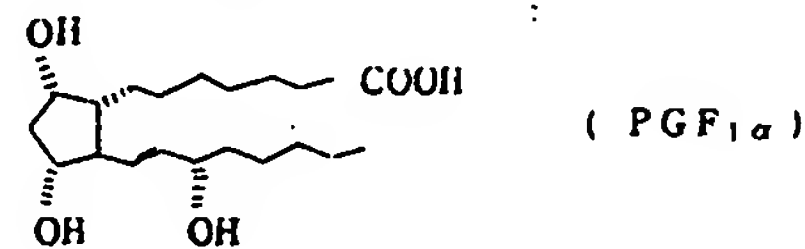
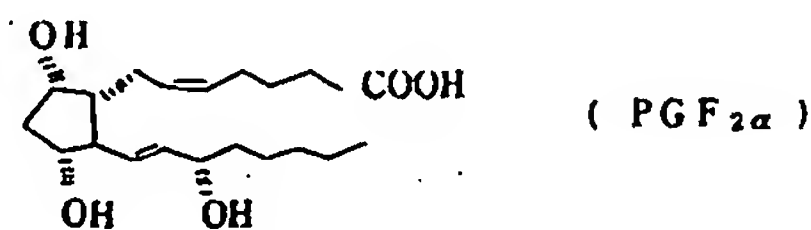
3. 発明の詳細な説明

本発明は、プロスタグランジン脂肪乳剤に関する。

プロスタグランジンは一般に薬理的な性質をもつことが知られている。例えば、それらは平滑筋を刺激し、血圧を下げる作用と抗脂肪分解作用をもち、また血小板の凝集を阻害する。そしてそれ故に、高血圧症、血栓症、喘息、胃と腸の潰瘍の治療や妊婦哺乳類の陣痛誘発と中絶および動脈硬化の予防に有効である。それらは脂溶性物質で、生体内にプロスタグランジンを分泌する動物の各

器官からごく少量得られる。

プロスタグランジン類中、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ (以下、 $PGF_{2\alpha}$ と略す) プロスタグランジン E_2 (以下、 PGE_2 と略す) プロスタグランジン $F_{1\alpha}$ (以下、 $PGF_{1\alpha}$ と略す) (以下、これらプロスタグランジン類を総称してPGと略す) は、各々次の構造式で表わされ、



BEST AVAILABLE COPY

それぞれ子宮筋及び摘出小腸等の平滑筋収縮作用、降圧作用、昇圧作用をはじめとして抗脂肪分解作用、胃液分泌の阻止作用、中枢神経系への作用、血小板粘着性の減少及び血小板凝集と血栓形成の阻止作用及び表皮増殖作用と角質化の刺激作用等の生物学的作用を有する。

しかしながら、この有用なPGを医薬へ適用する際、その化学的不安定性が障害となる。

本発明者らは、PGの不安定性を解消すべく種々研究した結果、PGを脂肪乳剤に包含させたもの(以下、PG・lipoと略称する。)は、前記PGを安定化するとともに静脈内投与を可能とすることを発見し、本発明を完成した。

本発明は、安定なPG製剤を提供することを目的とし、その要旨は、PGF_{2α}、PGE₂、PGF_{1α}から選ばれた少なくとも1種のプロスタグランジンを含む脂肪乳剤である。

本発明で使用するPGはPGF_{2α}、PGE₂、PGF_{1α}である。

本発明において脂肪乳剤としては、たとえば、

に極微量、たとえば100~0.2μg/ml含有させることで十分である。

ここにおいて、油成分、たとえば大豆油としては高純度の精製大豆油が使用され、好ましくは、精製大豆油をたとえば水蒸気蒸留法により更に精製して得た高純度の精製大豆油(純度:トリグリセリド、ジグリセリドおよびモノグリセリドとして99.9%以上含有)が使用される。

リン脂質としては、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジイルノシトール、スフィンゴミエリンなど、これらの混合物(卵黄リン脂質、大豆リン脂質など)などが用いられる。卵黄リン脂質、大豆リン脂質などは精製されたものが好適であり、これは常法の有機溶媒による分画法によつて調製することができる。すなわち、たとえば粗卵黄リン脂質130gを冷n-ヘキサン200mlおよび冷アセトン100mlに溶解後、攪拌下、徐々に冷アセトン1170mlを添加し、不溶物をろ別回収し、再び

主として、油成分(たとえば、大豆油)、リン脂質、水などよりなるものが例示され、この例における各成分の配合量は油成分(大豆油)5~50w/v%、油成分100部に対してリン脂質1~50部、好ましくは5~30部、水は適量でよい。更に、必要に応じて更に乳化補助剤(たとえば、0.8% (w/v)までの量の炭素数6~22、好ましくは12~20の脂肪酸またはその生理的に受入れられる塩など)、安定化剤(たとえば、0.5% (w/v)、好ましくは0.1% (w/v)以下の量のコレステロール類または5% (w/v)、好ましくは1% (w/v)以下の量のホスファチジン酸など)、高分子物質(たとえば、PG1重量部に対して0.1~5重量部、好ましくは0.5~1重量部のアルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉など)、等張化剤(たとえば、グリセリン、ブドウ糖など)などを添加することもできる。PGの脂肪乳剤中の含有量は、乳剤の形態および用途によつて適宜増減できるが、一般には当該乳剤中

冷n-ヘキサン260mlおよび冷アセトン130mlに溶解する。攪拌下、再び冷アセトン1170mlを加え、不溶物をろ別回収したのち、溶媒を除去し、乾燥物60gを得る。このものは、ホスファチジルコリンを70~80%、ホスファチジイルエタノールアミンを12~25%含有し、これ以外のリン脂質として、ホスファチジイルノシトール、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンを含有する。[D. J. Hanahan et al.], J. Biol. Chem., 192, 623~628 (1951)]。

乳化補助剤としての炭素数6~22の脂肪酸は、医薬品に添加可能なものであれば使用できる。この脂肪酸は直鎖状、分枝状のいずれでもよいが、直鎖状のステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸などを用いるのが好ましい。これらの塩としては、生理的に受け入れられる塩、たとえばアルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属(カルシウム塩など)などを用いることができる。

安定化剤としてのコレステロールやホスファチジン酸は医薬用として使用が可能なものであれば使用できる。

高分子物質として用いられるアルブミン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤としては次のものが好ましい。すなわちアルブミンとしては、抗原性の問題からヒト由来のものを用いる。

ビニル重合体としては、ポリビニルピロリドンなどを挙げることができる。

また、非イオン性界面活性剤としては、ポリアルキレングリコール（たとえば、平均分子数1000~10000、好ましくは4000~6000のポリエチレングリコール）、ポリオキシアルキレン共重合体（たとえば、平均分子数1000~20000、好ましくは6000~10000のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体）、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（たとえば、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン-(40)-エーテル、同-(20)-エーテル、同-(100)-エーテルなど）、ヒマシ

油ポリオキシアルキレン誘導体（たとえば、ヒマシ油ポリオキシエチレン-(20)-エーテル、同-(40)-エーテル、同-(100)-エーテルなど）を用いることができる。

本発明の脂肪乳剤は、たとえば次の方法によつて製造される。

すなわち、所定量の油成分（大豆油）、リン脂質、PG、およびその他前記の添加剤などを混合、加熱して溶液となし、常用のホモジナイザー（たとえば、加圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなど）を用いて均質化処理することにより油中水型分散液を作り、次いでこれに必要な量の水を加え、再び、前記ホモジナイザーで均質化を行なつて水中油型乳剤に変換することにより本発明の脂肪乳剤を製造することができる。製造上の都合によつては、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張剤などの添加剤を加えてもよい。

かくして得られる脂肪乳剤製剤は、極めて微細で、その平均分子量は1 μ 以下であり、その保存安定性はきわめて良好である。

本発明の脂肪乳剤は注射など非経口で投与し、特に静脈投与が好ましい。たとえば、その投与はPGとして1~1.00 μ g、0.02~0.2n μ g/kg/分の割合で1日1回静脈内に持続注入することにより行なう。

本発明の脂肪乳剤は、そこに含有されるPGが安定化されPGの薬理作用が強力に発揮され、また病巣選択性があり、効果的な治療が可能である。

更にまた、静脈投与が可能であり、薬理作用・薬効が安定し、投与量も少なくよく、従つて副作用の発生も少ない。

しかも、注入局所におこりがちな腫脹、疼痛、発赤、発熱などの副作用の発生もない。

以下に本発明の脂肪乳剤の実験例と製造例を示す実験例を挙げて、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実験例

後記実験例1に準じて製造した本発明製剤のラットにおける静脈内投与におけるLD₅₀値は10%脂肪乳剤として200ml/kg体重以上、20%

脂肪乳剤として150ml/kg体重以上であり、通常の速度で点滴注入すれば溶血現象は全く認められなかつた。

実施例1

精製大豆油30gに卵黄レシチン8.6g、PG F_{2a}900 μ g、パルミチン酸ナトリウム0.15gおよびホスファチジン酸0.15gを加え、45~65℃で加熱溶解させた。これに蒸留水200mlを加え、次いで、日本薬局方グリセリン7.5gを加え、20~40℃の注射用蒸留水で全量を300mlとし、ホモミキサーで粗乳化した。

これをマントン-カウリン型ホモジナイザーを用い、1段階目120kg/cm²、合計圧500kg/cm²の加圧下で10回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細なPGF_{2a}を含有する脂肪乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は0.2~0.4 μ であり、1 μ 以上の粒子を含有しなかつた。

実施例2

精製大豆油35gに大豆レシチン3.0g、PGF_{1a}850 μ g、リノール酸ナトリウム0.10gおよび

ホスファチジン酸 0.15g を加え、40 ~ 60℃で加熱溶解させた。これに蒸留水 200 ml を加え、次いで、日本薬局方グリセリン 7.5 g を加え、20 ~ 40℃の注射用蒸留水で全量を 300 ml とし、ホモミキサーで粗乳化した。

これをマントン-ガウリン型ホモジナイザーを用い、1段目 120 kg/cm²、合計圧 500 kg/cm² の加圧下で 10 回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細な PGF_{1α} を含有する脂肪乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は 0.2 ~ 0.4 μm であり、1 μm 以上の粒子を含有しなかった。

実施例 3

精製大豆油 25 g に卵黄レシチン 4.0 g、PGE₂ 800 μg、ステアリン酸ナトリウム 0.20 g およびコレステロール 0.20 g を加え、50 ~ 65℃で加熱溶解させた。これに蒸留水 200 ml を加え、次いで、日本薬局方グリセリン 7.5 g を加え、20 ~ 40℃の注射用蒸留水で全量を 300 ml とし、ホモミキサーで粗乳化した。

これをマントン-ガウリン型ホモジナイザーを

用い、1段目 120 kg/cm²、合計圧 500 kg/cm² の加圧下で 10 回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細な PGE₂ を含有する脂肪乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は 0.2 ~ 0.4 μm であり、1 μm 以上の粒子を含有しなかった。

特許出願人 株式会社ミドリ十字

代理人 弁理士 高 島

BEST AVAILABLE COPY